

添加商品のタイプ別・上手な使い方

ラクトフェリン

のむら てつお

野村 哲夫

森永乳業株式会社 原料素材部

ラクトフェリン

- ◇ラクトフェリンとは
- ◇ラクトフェリンの必要性
- ◇現場での上手な使い方

野村 哲夫

1. ラクトフェリンとは

ほ乳動物の乳汁には、乳児の成長に必要な栄養成分が含まれているとともに、病気から守るためのさまざまな感染防御因子が含まれている¹⁾。その中の1つにラクトフェリン (LF) がある。昔から母乳で育てた乳児は風邪を引きにくいといわれるように、LFには病原菌やウイルスの増殖を抑制、あるいは不活性化する作用がある。LFの研究は、母乳に含まれるこの機能性物質の解明から始まり、次いで牛乳中から分離精製する技術が確立された。

LFは、その主要な用途として育児用ミルク (人工乳) を母乳に近づける目的で添加されている。そのほかの用途としては、健康食品 (整腸作用・鉄分調節作用)、化粧品 (抗酸化作用)、犬・猫の特別療法食 (炎症抑制作用)²⁾、水産・畜産飼料 (免疫調節作用ほか) などがある。最近では、がん予防効果³⁾ があることが報告され、今後の研究成果に注目が集まっている。

LFは分子量約80,000の鉄結合性糖タンパク質でトランスフェリンと類似し、1939年にSorensenが牛乳中に“赤い”タンパク質が存在することを明らかにした比較的新しい物質で、当初は“レッドプロテイン (赤色タンパク質)”と呼ばれていた。1分子のLFは2原子の鉄と結合する性質を有し、鉄をキレートすることにより赤色を呈

する。母乳、特に初乳は常乳に比べ赤味があるが、それはLFの量が約2~3倍も多いためである (初乳: 4.9mg/ml、常乳: 1.6~2.1mg/ml)⁴⁾。LFは多くの哺乳動物の乳汁中に存在することが報告されているが、魚類に存在するか否かについては現在のところ不明である。

LFは、乳汁以外にもヒトの体液中に広く分布している (だ液、涙、胆汁、血しょう、好中球など)。その機能には、抗菌・抗ウイルス作用、免疫調節作用、抗酸化作用、鉄吸収調節作用、腸内菌叢改善作用、炎症抑制作用などあることが明らかにされている。

LFの抗菌作用の機構は、従来はトランスフェリンに比べ260倍もある強い鉄結合力により、細菌の生育に必要な栄養素である鉄をキレートし、その増殖を抑制する静菌機構が考えられてきた⁵⁾。

しかし、最近この作用のほかに、1) LFが直接細菌に結合して細胞膜に障害を与えて殺菌作用を示す、2) グラム陰性菌の外膜中のリポポリサッカライドを遊離させ、膜の安定性を脆弱化する、3) 分泌型IgAの静菌作用を高める、4) 鉄の結合飽和度にかかわらず、リゾチームの共存下で細菌を凝集させ増殖を抑制する、5) 分子構造中に、ペプシン処理によって分画される抗菌性ペプチド (ラクトフェリシン) の存在が明らかになるなどの知見が知られている。

このように、われわれ哺乳動物にとって、生体内で極めて有益な存在であるLFは、最近、魚類においてもその重要性が認識され始めている。以下に、魚類に対するLFの有用性を最近の知見

表1 LFの魚類に対する生理効果

1. 寄生虫防御作用
2. 免疫賦活作用
3. ストレス軽減作用
4. 増体効果
5. Fe・Zn・Caの吸収促進

に基づいて述べる。

2. ラクトフェリンの必要性

LFの魚類に対する有用性の研究の発端となったエピソードについて簡単に紹介する。寄生虫(白点病)予防に有効であることが確認されたのは、実はある水産実験所で偶然に発見された。この実験は、LFの白点病に対する効果を確認するためではなく、各種機能性物質の生理作用の究明のために行われていた。その1群にLFが使用されていたが、偶然に発生した白点病によりLF群以外の群は全滅してしまった。飼育は、全群同じ循環水を使用し行われていたため、明らかにLFが何らかの作用を発揮したと推測された。研究チームは、より多面的な視点からLFの作用を検証するに至った。

表1は、研究チームによって実証されたLFの魚類に対する生理機能である。

(1) 寄生虫防御作用

寄生虫の種類にもよるが、魚は寄生虫の付着によって直接死に至ることはない。寄生虫が体表面に傷をつけ、そこから病原体が侵入し発病したり(二次感染症)、寄生虫の大量付着による酸欠などが考えられる。LFは、体表面の粘液強化作用があるので(図1)⁶⁾、寄生虫を付着しにくくしたり、二次感染症を防いでいる(粘液は物理的なバリアーの役目ばかりでなく、粘液に含まれるさまざまな生理活性物質の作用により、感染防御の役割を果たしている)。LFを経口摂取した魚の粘液中には、LFの存在が確認され、

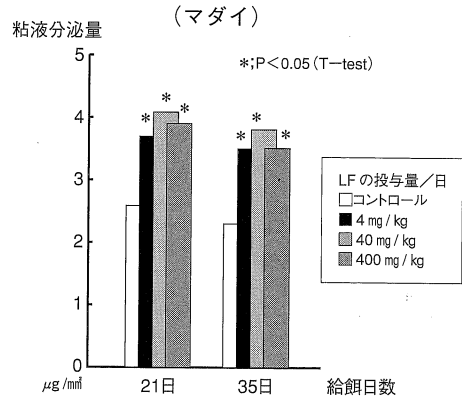


図1 LFの粘液分泌促進効果

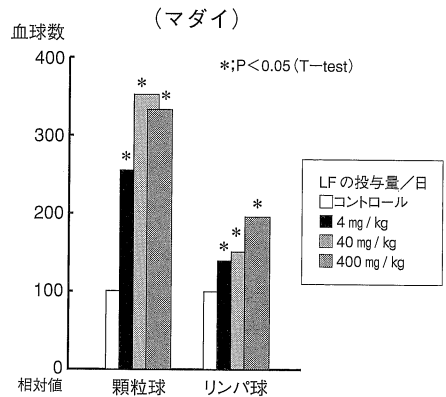


図2 LFによる血液性状の変化(21日後)

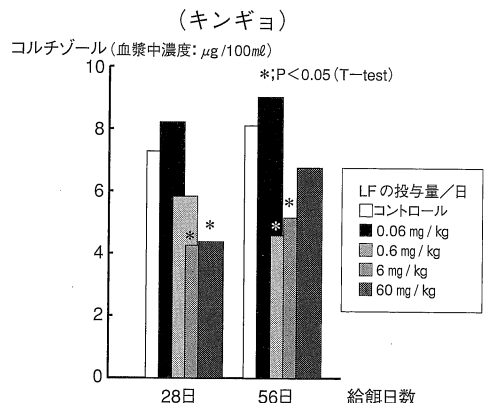


図3 LFのストレス軽減効果

生理活性物質であるレクチンの活性も上昇させる作用がある⁷⁾。

(2) 免疫賦活作用

免疫賦活は、食細胞・補体・NK細胞・レクチン・リゾチームなどの活性を上昇させて生体防御能を高めることにある。LFはこれらの活性を

表2 水族館マイワシ水槽での飼育記録（しながわ水族館提供）

期間	死亡数	LF添加の有無	期間	死亡数	LF添加の有無
7/15～7/21	8		1/6～1/12	1	↓
7/22～7/28	17		1/13～1/19	2	↓
7/29～8/4	10		*1/20～	14週間	↓
8/5～8/11	25		～4/28	計1	↓
8/12～8/18	14		4/29～5/5	1	
8/19～8/25	8		5/6～5/12	1	
8/26～9/1	8		5/13～5/19	0	
9/2～9/8	3		5/20～5/26	1	
9/9～9/15	1		5/27～6/2	1	
9/16～9/22	4		6/3～6/9	0	
9/23～9/29	2		6/10～6/16	0	
9/30～10/6	2		6/17～6/24	0	
10/7～10/13	4		6/25～6/30	1	5～8mg/kgBW
10/14～10/20	4		7/1～7/7	1	5～7 ↓
10/21～10/27	7		*7/8～	10週間	2～7 ↓
10/28～11/3	10		～9/14	計0	↓
11/4～11/10	12		9/15～9/21	1	7～14 ↓
11/11～11/17	14		9/22～9/28	1	↓
11/18～11/24	11		9/29～10/5	0	↓
11/25～12/1	8		10/6～10/12	0	↓
12/2～12/8	6	7.2mg/kgBW	10/13～10/19	0	↓
12/9～12/15	6	↓	10/20～10/26	1	↓
12/16～12/22	5	↓	10/27～10/31	1	↓
12/23～12/29	2	↓			
12/30～1/5	0	↓			

6/25～10/31のLF量は、給餌量の増減があったため、一定ではない。
 なお、本飼育は1998年から1999年にわたって観察された。

上昇させたり、リゾチームとの相互作用により抗菌作用が高まることが明らかとなっている⁸⁾。LFを経口摂取した魚は、血液中の顆粒球と、リンパ球が有意に増加することも知られている（図2）⁷⁾。

(3) ストレス軽減作用

魚類においても、人間（哺乳類）と同様に、ストレスによる生体防御能の低下が起こる。閉鎖環境下における魚類の飼育は、過密・低酸素・薬剤などのストレスにさらされている。LFは、これら魚類の受けるストレスを軽減する作用がある（図3）⁹⁾。

(4) そのほかの作用

増体効果やミネラル（Fe・Zn・Ca）の吸収促進作用があるが、それ以外の実験報告に抗菌薬との併用で治療増強効果がマウスを用いた実験で確認されている事は興味深い¹⁰⁾。このことは、抗菌剤の使用量の削減や薬剤耐性菌に対する対処法として期待される。

次に、実際にLFが使用されている現場での観

察記録を紹介する。表2は、『しながわ水族館』のマイワシ水槽にてLFを使用した前後の観察記録であり、1週間毎の死亡数が集計されている。LF投与期間は、12/2～4/28と6/25以降（再投与）である。表から明らかのように、LF使用直後から死亡数は減少し、約1～2ヵ月で安定した。魚の状態が良好なため、4/28でLFの使用を中断した。LFを無投与中（4/29～6/24）は、再び死亡魚が発生、増加したのに加え、魚の遊泳が明らかに不自然になったと報告されている（水槽の中央部をふらふらする魚が増加した）。また、LFの使用後は、体表面のつやが明らかに良くなったと観察されている。この観察結果から、先に述べたLFの生理機能が、魚の生体防御の活性を高めたと推測できるのではないだろうか。

3. 現場での上手な使い方

LFの魚類に対する有効量は、その目的により幅（1mg/kgBW～40mg/kgBW）がある。また、LFは微量でその有効性が認められているため、

高純度LFの取扱いは養殖現場ではきわめて困難である。その欠点を補う目的でLF製剤（バイオカード）が市販されているので、バイオガードの投与量について説明する。

(1) 成長段階別投与方法

① 種苗生産段階

LFの性格上、なるべく早い時期から給餌する方が望ましい。種苗生産現場においては以下の通りである。稚魚の沖出し前後各3日間（連続6～7日間）バイオガードを2～4g/kgBWで投与する。その後は可能なら、1週間間欠、または投薬時に1g/kgBWで投与を行うことが望ましい。

親魚は、1～3g/kgBWで投与し、白点病予防や健苗の確保のために行うと良い。

② 育成段階

養殖業者が種苗を導入するとき、稚魚の受けるストレス負荷は大きい。最初の1週間は、バイオガードを2～3g/kgBW投与し、導入時のストレス軽減・粘液強化を目的に行いたい。その後は、1週間間欠投与を0.5～1g/kgBWで行うことが望ましい。1週間の間欠投与管理ができない場合は、0.5g/kgBWで連続投与を行っても構わない。（水温変化のある初夏や秋）

(2) 環境変化時の投与方法

魚類の飼育管理は、閉鎖環境・水中という条件のため非常に難しい。感染症の発生が多発する原因は、経済性優先による過密・過給餌・薬剤の多用などが考えられる。LFは、これら魚類が受けるストレスから生体を守るため、ストレス軽減作用と免疫賦活作用の両面で生体内で働いている。LF製剤を上手に使用する方法としては、環境変化時を的確にとらえて使用することが望ましい。環境変化時とは、稚魚導入期（魚の移動・飼育水の変化）・天候の激変（温度・降雨・降雪による水質変化）・網替え・淡水浴・薬浴・投薬などの魚への負荷がかかる状況である。投与量は、1g/kgBW前後を、その変化時の前後各3日間程度（連続約6日間）行いたい。

LFの上手な使い方というテーマで述べてきたが、基本となる飼料（生餌・配合飼料・栄養剤）管理が栄養面と給餌量の両面でなされていることが重要であることに変わりない。人間も食事をおろそかにして栄養剤や免疫賦活剤に依存するだけでは健康を維持できないのと同じである。重要なことは、その時々々の環境条件において適切な量を与えることである（養殖家の傾向としてどうしても発育優先で与えすぎと思われる）。可能な限り量を減らし、その分を有用成分・有用製剤などで補給する方法も考えられる。LFは、養殖家の皆様に魚類の栄養・生理に興味を持っていただくキッカケとして、少しでも飼料管理の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 川瀬興三 他 1996. 母乳の非栄養成分p139-147 臨床新生児栄養学 奥山和男監修 金原出版
- 2) Sato, R., et al. 1996. Oral administration of bovine for treatment of intractable stomatitis in feline immunodeficiency virus (FIV)-positive and FIV-negative cats. *Am. J. Vet. Res.* 57:1443-1446
- 3) Sekine, K., et al. 1997. Inhibition of Azoxymethane-initiated Colon Tumor by Bovine Lactoferrin Administration in F344 Rats. *Japanese Journal of Cancer Research.* 88:523-526
- 4) Nagasawa, T., et al. 1972. Amounts of lactoferrin in human colostrum and milk. *J. Dairy Sci.* 55:1651-1659
- 5) 山内恒治 他 1992. ラクトフェリン及びラクトフェリン分解物の抗菌性について 酪農科学・食品の研究 41:A-195-A-200
- 6) 角田 出他 1995. マダイの白点虫感染に対するラクトフェリンの防御効果 魚病研究 30(4):289-290
- 7) 角田 出他 1996. ラクトフェリン投与によるマダイ体表粘液の非特異的生体防御活性の増強 日本水産増殖 44(2):197-202
- 8) 清澤 功他 1995. アスコルビン酸および金属イオンの酸化損傷下におけるラクトフェリンとリゾチームの相互作用 必須アミノ酸研究 143:11-14
- 9) 角田 出他 1998. ラクトフェリン投与による稚アユのストレス耐性強化 日本水産増殖 46(1):93-96
- 10) 宮崎修一 他 1991. マウス実験 感染モデルにおける lactoferrin と各種抗菌薬との併用効果の解析 39(9):829-835